



اولین کنگره ملی رویکردهای نوآورانه در سیستم بیولوژی و داروسازی و صنایع غذایی

تهران، دی ۱۴۰۰

NRF2 and MYT1 correlation in major depressive disorder and bipolar disorder

Maryam Ghanbarirad¹, Mehrdad Hashemi^{2,3}, Seyed Mehdi Saberi⁴, Ahmad Majd¹

¹ Department of Biology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran;

² Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran;

³ Farhikhtegan Medical Convergence Science Research Center, Farhikhtegan Hospital Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran;

⁴ Legal Medicine Research Center, Legal Medicine Organization, Tehran, Iran

Abstract

Background & objectives: Major depressive disorder and bipolar disorder are among the most common psychiatric disorders worldwide, and put a heavy burden on the society. Major depressive disorder's symptoms include depressed mood, loss of interest, weight lose/gain, etc. Bipolar disorder manifest as two distinct episodes, including mania/ hypomania which consists of irregular elevated mood and depression. These disorders are polygenic in nature, and multiple investigations have reported various genes with small impacts to be associated with these conditions. NRF2 as a member of antioxidant system participates in oxidative stress detoxifying pathway, and MYT1 is involved in neurogenesis. Several studies have reported these transcription factors to play a role in Notch signaling pathway, and therefore they may interact with one another. In this study the expression level of these transcription factors and their potential correlation has been investigated.

Material & methods: Real time PCR was conducted to assess the expression level of NRF2 and MYT1 in the peripheral blood of major depressive disorder and bipolar disorder patients in comparison with healthy individuals. In addition, Wechsler subtests were used to evaluate working memory function in individuals.

Results: Results demonstrate significant downregulation of NRF2 and MYT1. Pearson correlation analysis revealed positive correlation between these two transcription factors. In addition, ROC curve analysis indicated the peripheral biomarker characteristic of NRF2 and MYT1. Data suggests a reduction in the working memory functions of affected individuals in comparison with healthy subjects.

Conclusion: Biomarker characteristics of NRF2 and MYT1 illustrates their potential to be used as prognostic and diagnostic factors for these conditions. Furthermore, despite of having distinct roles in cells, observed positive correlation might be due to an upstream regulator and a reveal a mutual signaling pathway for NRF2 and MYT1. More studies are needed to investigate all the possible common pathways between NRF2 and MYT1. In addition, larger samples are necessary to improve the statistical power of the analysis.

Keywords: Major depressive disorder, Bipolar disorder, Neurogenesis, Inflammation, Realtime PCR

Corresponding to: Professor Mehrdad Hashemi, Department of Medical Biotechnology, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tel: +982122006664

Fax: +982122008049

E-mail: drmehashemi@gmail.com

همبستگی ژن های NRF2 و MYT1 در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی

مریم قنبری راد^۱، مهرداد هاشمی^{۲،۳}، سید مهدی صابری^۴، احمد مجدا

1. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.
2. دپارتمان ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی، تهران، ایران.
3. مرکز تحقیقات علوم همگرایی پزشکی فرهیختگان، بیمارستان فرهیختگان، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
4. مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی، تهران، ایران.

آدرس نویسنده مسئول:

تهران، خیابان دکتر شریعتی، دو راهی قلعهک، خیابان امیر پابرجا، بلوار آئینه، نبش خیابان گل یخ، ساختمان ستادی دانشگاه آزاد علوم پزشکی تهران.

E-mail: drmehashemi@gmail.com

چکیده

سابقه و اهداف: اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی در بین شایع ترین اختلالات روانی دنیا قرار دارند و بار سنگینی به جوامع اعمال میکنند. علائم اختلال افسردگی ماژور شامل خلق افسرده، از دست دادن علائق، افزایش / کاهش وزن و ... میباشد. اختلال دوقطبی به شکل دو دوره ی مختلف مانیا یا هیپومانیا که خلق افزایش یافته غیر طبیعی بوده و افسردگی بروز میابد. این اختلالات ماهیت چندژنی^۱ داشته و مطالعات مختلف ژن های متعددی را با تاثیر کم در ارتباط با این بیماری ها گزارش کرده اند.

NRF2 به عنوان یک فاکتور رونوشت برداری سیستم آنتی اکسیدانی در مسیر سم زدایی استرس اکسیداتیو فعالیت داشته و MYT1 در نورون زایی نقش دارد. مطالعات مختلف گزارش کرده اند که این فاکتورهای رونوشت برداری نقش مهمی در مسیر سیگنال دهی NOTCH ایفا کرده و بنابراین ممکن است با یکدیگر برهمکنش داشته باشند. در این مطالعه، میزان بیان این فاکتورهای رونوشت برداری و همبستگی بالقوه ی آنها مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: از Real Time PCR به منظور بررسی سطح بیان ژن های NRF2 و MYT1 در خون محیطی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی در مقایسه با گروه کنترل استفاده شد. همچنین زیر مجموعه های تست Wechsler برای ارزیابی حافظه عملکردی افراد انجام گردید.

یافته ها: نتایج بدست آمده نشان دهنده ی کاهش بیان معنی دار NRF2 و MYT1 در هر دو گروه بیماران افسردگی ماژور و دوقطبی در مقایسه با گروه کنترل میباشد. آنالیز همبستگی نشان دهنده ی وجود ارتباط مثبت بین این دو فاکتور میباشد. به علاوه، آنالیز منحنی ROC نشان دهنده خصوصیت بیومارکری NRF2 و MYT1 در این ناهنجاری ها میباشد. داده ها همچنین کاهش معنی دار حافظه عملکردی را در گروه بیمار در مقایسه با گروه سالم نشان دادند.

نتیجه گیری: خصوصیت بیومارکری ژن های NRF2 و MYT1 نشان دهنده ی نقش بالقوه ی آنها به عنوان فاکتورهای پیش آگهی و تشخیصی برای اختلالات افسردگی ماژور و دوقطبی میباشد. علاوه بر این، برخلاف وجود نقش های متفاوت و دخالت در مسیرهای سلولی مختلف در سلول ها، همبستگی مثبت آنها میتواند به دلیل وجود یک تنظیم کننده بالادستی و مسیر سیگنال دهی مشترک بین NRF2 و MYT1 باشد. به منظور بررسی مسیرهای مشترک بین این دو فاکتور رونویسی مطالعات بیشتری مورد نیاز است. علاوه بر این، برای افزایش قدرت آماری آنالیز نیاز به جامعه آماری گسترده تری میباشد.

کلمات کلیدی: اختلال افسردگی ماژور، اختلال دوقطبی، نوروژنز، التهاب، ریل تایم PCR

مقدمه

اختلال افسردگی ماژور (MDD²) یک اختلال ناتوان کننده بوده که با خلق افسرده، از دست دادن علائق و لذات، اختلال شناختی و نیز علائم بالینی نظیر اختلال در خواب و اشتها همراه است. اختلال افسردگی ماژور باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری های مختلف از جمله دیابت شیرین، بیماری های قلبی عروقی و سکته می گردد. میزان خودکشی در افراد مبتلا به این اختلال بالاتر است: تخمین زده می شود که حدود ۵۰ درصد از ۸۰۰ هزار خودکشی که سالانه رخ می دهند، در دوره های افسردگی بروز می یابند (۱). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی حدود ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا از این بیماری رنج می برند (۲). میزان بروز این بیماری از ۳ درصد در ژاپن تا ۱۶.۹ درصد در ایالات متحده متغیر است. در بسیاری از کشورها نرخ بروز بین ۸ تا ۱۲ درصد است (۳).

اختلال دوقطبی (BPD³) یک ناهنجاری روانی مزمن بوده که باعث ایجاد بروز دوره های افسردگی و مانیا یا هیپومانیا میشود. در فواصل بین این دوره ها فرد بیمار عمدتاً در حالت یوتمایا قرار دارد (۴). تا سال ۲۰۱۷ حدود ۴۶ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا بوده اند. میزان بروز اختلال دوقطبی از ۱.۲ درصد تا ۱.۶ درصد متغیر است (۵). اختلالات روانی از جمله افسردگی ماژور، اختلال دوقطبی و اسکیزوفرنیادار بین بیماری های اصلی هستند که باعث ناتوانی می شوند. اختلال دوقطبی به تنهایی دوازدهمین دلیل ناتوانی در سطح جهان می باشد (۶).

ارتباط بین سیستم ایمنی و اختلالات روانی در حدود ۲۵ سال گذشته مورد شناسایی قرار گرفت. سلول ها در پاسخ به استرس اکسیداتیو از مکانیسم های دفاعی متعددی برای مقابله با آسیب ایجاد شده استفاده می کنند. پاسخ فاز II آنتی اکسیدانی مهمترین مکانیسم دفاعی در بسیاری از سلول ها می باشد و فاکتور رونوشت برداری NRF2 عامل کلیدی در این مسیر است (۷). این فاکتور رونوشت برداری در تنظیم رونویسی از اعضای سیستم آنتی اکسیدانی از جمله گلووتاتیون^۴ و تیوردوکسین^۵، آنزیم های درگیر در فاز I و

¹ Polygenic

² Major depressive disorder

³ Bipolar disorder

⁴ Glutathione

⁵ Thioredoxin

فاز II و نیز سم زدایی از محصولات اندوژنوس و اگزوژنوس دخالت دارد. بنابراین این فاکتور رونوشت برداری تنظیم کننده حیاتی در مکانیسم های محافظ سلولی در مقابل استرس های اکسیداتیو و زنبیوتیک می باشد (۸). فرایند نورو زایی از سلول های بنیادی نورو نیازمند تغییرات گسترده در بیان ژن بوده که با فعالیت فاکتورهای رونوشت برداری پیش نورو نی تنظیم می شود. فاکتور رونوشت برداری Asc11 باعث القای بیان عامل رونوشت برداری MYT1 در زمان پیشبرد تمایز نورو نی می گردد. MYT1 از طریق خنثی کردن مسیر سیگنال دهی Notch در سطوح مختلف در تمایز نورو نی نقش دارد (۹). این پروتئین همچنین به ناحیه پروموتری ژن های کد کننده پروتئولپیداها در سیستم عصبی مرکزی متصل شده و تولید میلین توسط الیگودندروسیت ها را در این ناحیه فعالیت میکند. به بیان دیگر MYT1 در تنظیم یک نقطه گذر حیاتی در پروسه تکوین رده سلولی اولیگودندروسیت ها دخالت دارد (۱۰). فرایند نورو زایی در پستانداران بزرگ سال در طول زندگی رخ می دهد و باعث افزایش انعطاف پذیری در هیپوکامپ گشته که ناحیه ی حیاتی برای تنظیم یادگیری، حافظه و فرایندهای شناختی می باشد. منطقه ساب گرانولار^۶ در جیروس دندانها ای هیپوکامپ در مغز پستانداران بالغ نوروژنیک است. اختلال در نورو زایی در بالغین مرتبط با مشکلات شناختی بوده که اغلب در بیماران مبتلا به اختلالات روانی مشاهده می شود (۱۱). به دلیل نقش با اهمیت این فاکتورهای رونوشت برداری در تنظیم فرایند های سلولی، در این مطالعه بیان این فاکتورهای رونوشت برداری در خون محیطی ایرانیان مبتلا به اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی در مقایسه با افراد سالم مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار

افراد مبتلا به اختلال افسردگی و اختلال دوقطبی از مراجعین کلینیک های روانپزشکی در استان های تهران و البرز انتخاب شدند. افراد سالم پس از مراجعه به روانپزشک و تایید سلامت روان وارد مطالعه شدند. اولین قدم در انجام این دست از مطالعات تهیه رضایت نامه کتبی از افراد می باشد. رضایت نامه مکتوب و امضا شده از تمامی داوطلبین تهیه شد. در نهایت ۱۰۰ نمونه سالم، ۱۰۰ نمونه بیمار مبتلا به اختلال افسردگی ماژور و ۱۰۰ نمونه مبتلا به اختلال دوقطبی انتخاب شده و وارد مطالعه گردیدند. داده های دموگرافیک افراد در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. داده های دموگرافیک افراد مبتلا به اختلال افسردگی ماژور (MDD) و اختلال دوقطبی (BPD) و افراد سالم.

	جنسیت	سن (mean±SD)	سن آغاز بیماری (mean±SD)	IQ (mean±SD)	Digit span forward (mean±SD)	Digit span backward (mean±SD)
MDD	زن 32 مرد 68	35.2 ± 9.45	21 ± 3	98.7 ± 9.1	4.1±1.3	2.2±1.14
BPD	زن 32 مرد 68	27.1 ± 5.89	19 ± 2	100.03 ± 7.15	4.3±1.13	1.52±1.6
HC	زن 33 مرد 68	31.9 ± 8.65	-	101.6± 6.03	6.42±1.15	3.68±1.34

برای ارزیابی بیان ژن های MYT1 و NRF2 تکنیک Real Time PCR انجام شد. با استفاده از کیت GeneJET™ RNA Purification Kit # K0732 (Thermo scientific - Fermentas, Latvia) استخراج RNA صورت گرفت. از نانودراپ و ژل الکتروفورز به منظور ارزیابی کمیت، خلوص و کیفیت RNA ی استخراج شده استفاده شد. در این مطالعه، سنتر DNA توسط کیت First Strand cDNA Synthesis Kit # K1652 (Thermo scientific - Fermentas, Latvia) انجام شد. با استفاده از نرم افزار Oligo7 (Colorado Springs, US) پرایمرهای exon-exon junction برای حذف محصولات آلوده به DNA ژنومی طراحی شدند. GAPDH به عنوان ژن مرجع مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت اختصاصیت ناحیه اتصال پرایمر ها توسط ابزار Blast در NCBI تایید شد. پرایمر های طراحی شده برای ژن های هدف و ژن مرجع در جدول ۲ آورده شده است.

⁶ Sub-granular zone

جدول ۲. توالی های پرایمری مورد استفاده در Real time PCR.

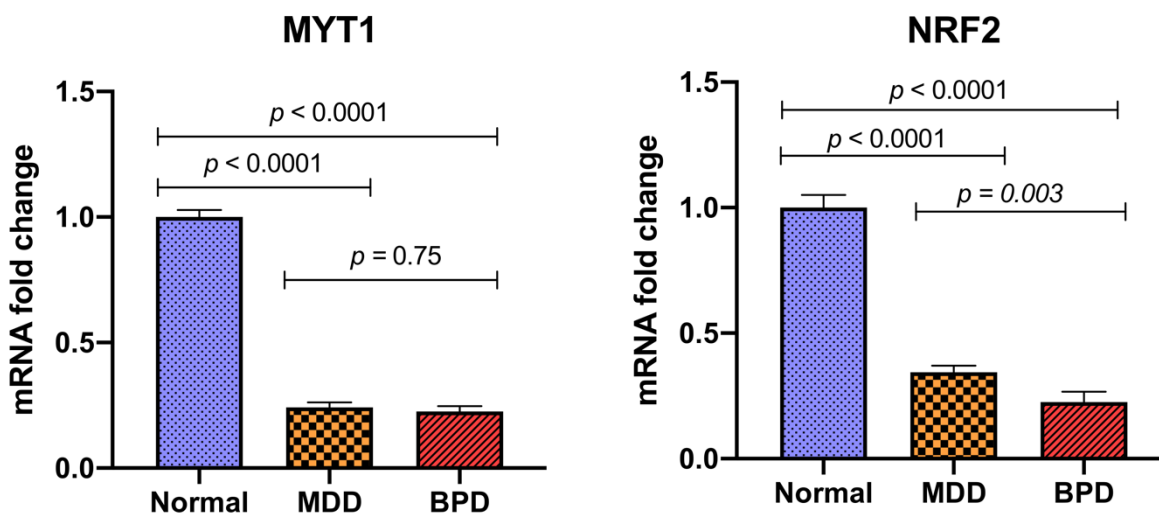
	Forward primer	Reverse primer
NRF2	5'CACATCCAGTCAGAAACCAGTGG3'	5'GGAATGTCTGCGCCAAAAGCTG3'
MYT1	5' TGCAGTCCCAGGAGCCAATA3'	5' GAGTACATGTCGGTGAGGGT3'
GAPDH	5'AAATCCGTTGACTCCGACCT3'	5'CACTAGGCGCTCACTGTTCTC3'

به منظور ارزیابی تغییرات بیان ژن کیت Thermo Scientific Maxima SYBR Green / ROX qPCR Master Mix (2X) (Thermo scientific - Fermentas, Latvia) # K0221 و دستگاه CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD, California, United States) مورد استفاده قرار گرفت. واکنش ها به صورت سه تایی به همراه یک واکنش فاقد DNA⁷ (NTC) برای هر ژن انجام شد.

آنالیز آماری

داده های دموگرافیک بیماران در جدول ۱ فراهم شده است. در ارزیابی های digit span backward و digit span forward هر دو گروه افراد مبتلا به MDD و BPD تفاوت معنی داری در کاهش حافظه عملکردی نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($p < 0.001$). در ارزیابی IQ، تنها IQ افراد مبتلا به MDD در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد ($p = 0.01$).

ارزیابی نتایج بدست آمده از بیان ژن کاهش معنی دار بیان ژن های NRF2 و MYT1 را در هر دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل آشکار ساخت (شکل ۱).



شکل ۱. بیان نسبی ژن های MYT1 و NRF2 در اختلال افسردگی ماژور (MDD) و اختلال دوقطبی (BPD) در مقایسه با افراد نرمال.

ارزیابی پیرسون^۸ به منظور تعیین همبستگی بین ژن ها انجام شد که نتایج نشان دهنده همبستگی معنی دار بین ژن های NRF2 و MYT1 میباشد ($r = 0.497$, $p\text{-value} < 0.001$).

آنالیز منحنی ROC به منظور تعیین خاصیت بیومارکری ژن های مورد مطالعه انجام شد. نتایج بدست آمده برای ژن های NRF2 و MYT1 در اختلال MDD به این ترتیب میباشد:

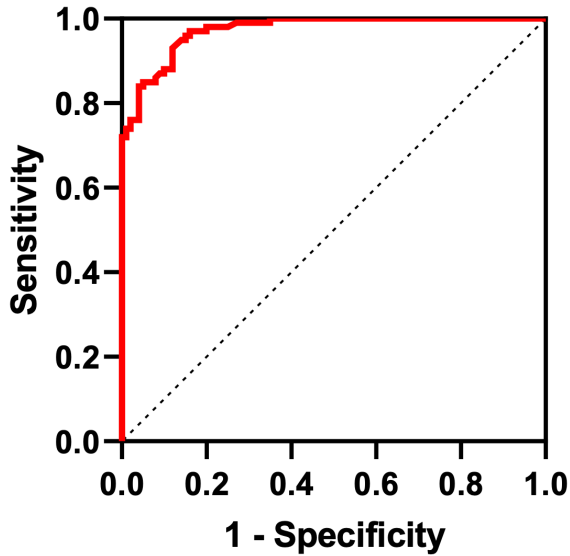
⁷ No template control

⁸ Pearson correlation analysis

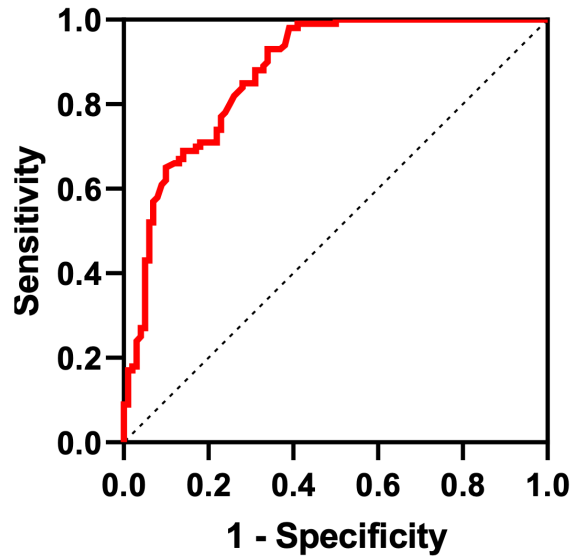
Area: 0.94, 0.97; $p < 0.0001$; J: 0.84, 0.81; cut off: $>2.73, >2.10$
در اختلال دوقطبی:

Area: 0.87, 0.97; $p < 0.0001$; J: 0.6, 0.87; cut off: $>2.93, 2.35$
(شکل ۳).

ROC curve: ROC of MYT1

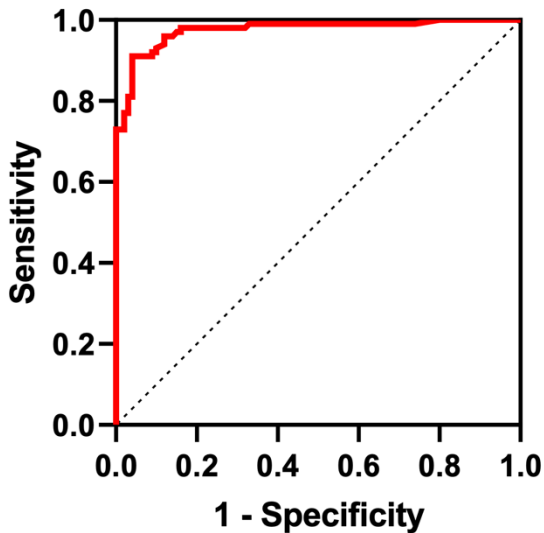


ROC curve: ROC of NRF2

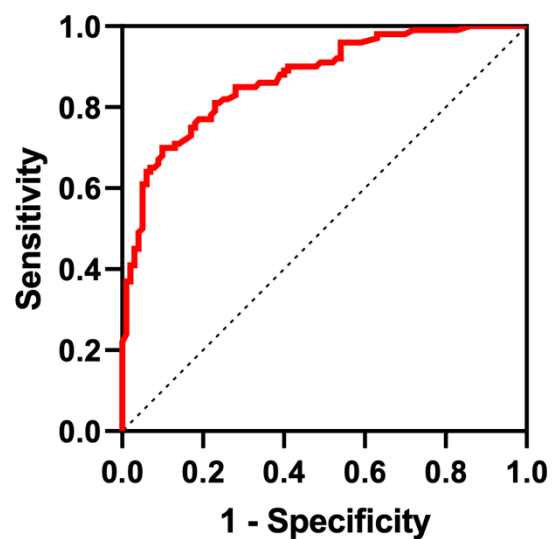


شکل ۲. نتایج آنالیز منحنی ROC برای ژن های MYT1 و NRF2 در اختلال افسردگی ماژور.

ROC curve: ROC of MYT1



ROC curve: ROC of NRF2



شکل ۳. نتایج آنالیز منحنی ROC برای ژن های MYT1 و NRF2 در اختلال دوقطبی.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، سطح بیان ژن NRF2 به عنوان یک فاکتور کلیدی در رونوشت برداری از ژن های محافظت کننده سلولی در شرایط استرس اکسیداتیو و MYT1 به عنوان یک فاکتور رونوشت برداری بالادستی درگیر در نوروزنر و پاسخ التهابی و همچنین ارتباط این دو با یکدیگر و داده های دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. مشخص شد که سطح رونوشت برداری از هر دو ژن در اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی کاهش می یابد. ارتباطی بین سطح رونوشت برداری و سن، سن آغاز بیماری و IQ افراد بیمار مشاهده نشد. نتایج حاکی از کاهش معنی دار عملکرد حافظه در هر دو گروه بیماران در مقایسه با افراد سالم میباشد. نتایج ما نشان می دهد که NRF2 و MYT1 می توانند به عنوان فاکتورهای بالقوه بیومارکری برای اختلالات MDD و BPD در نظر گرفته شوند. علاوه بر این همبستگی مستقیم بین NRF2 و MYT1 می تواند نشان دهنده وجود یک مولکول بالادستی مشترک در تنظیم بیان این دو فاکتور رونوشت برداری باشد. گرچه مطالعات مختلف نشان داده اند که NRF2 و MYT1 به ترتیب در مسیرهای التهابی و نوروزنر نقش دارند، برخی مطالعات گزارش کرده اند که این فاکتورهای رونوشت برداری در مسیر سیگنال دهی NOTCH دخالت دارند. بسیاری از عملکردهای سلولی از قبیل تنظیم فرایندهای تکوینی، تمایز و ارتباطات سلولی وابسته به مسیر سیگنال دهی NOTCH میباشد. گزارش شده است که در پاسخ به التهاب دومین داخل سلولی NOTCH (NICD) به جایگاه Rbpjk روی پروموتور NRF2 متصل شده و باعث فعال شدن مسیر NOTCH می گردد (۱۲). علاوه بر این، یک المان پاسخ دهنده آنتی اکسیدانی (ARE⁹) در ناحیه پروموتری NOTCH1 گزارش شده است. NOTCH1 در ارتباط با Rbpjk باعث پیشبرد مسیر سیگنال دهی NOTCH می گردد (۱۳).

پاسخ های ایمنی در تنظیم نورون زایی در مغز بالغین نقش دارند. هر چند تاثیر آن به نحوه پاسخ سلول های مغزی بازگشته و می تواند محافظت کننده یا مخرب باشد. برای مثال، مطالعات مختلف نشان داده اند که سلول های میکروگلیا در پیشبرد نورون زایی نقش دارند، از سوی دیگر پاسخ های التهابی در این سلول ها باعث کاهش تکثیر سلول های عصبی می گردد. همچنین مطالعات مختلف نشان داده اند که فرایندهای التهابی که باعث اختلال در نورون زایی میگردند، منجر به ایجاد مشکل در فرایندهای شناختی میشود (۱۴).

در افرادی که از آسیب نخاعی رنج می برند (SCI¹⁰) اختلال در فرایندهای شناختی گزارش شده است. نشان داده شده است که نورون زایی به علت افزایش سطح التهاب در بیماران ضایعه نخاعی کاهش می یابد، اما مکانیسم آن هنوز مشخص نیست (۱۵). همانطور که پیشتر به آن اشاره شد MYT1 در پاسخ به ASCL1 بسیاری از اهداف فرودست مسیر سیگنال دهی NOTCH را تنظیم کرده و باعث پیشبرد تمایز نورونی می شود که برای نورون زایی در بالغین لازم است (۱۶). فاکتور رونوشت برداری MYT1 باعث پیشبرد سلول های پیش ساز عصبی از طریق مهار فعالیت NOTCH و فاکتورهای پایین دست آن از قبیل Hes1، Sox2، Id3 و Olig1 شده که در فعالیت پیش سازهای عصبی دخالت دارند و سرکوب آنها باعث القای تمایز سلولهای پیش ساز عصبی میگردد (۹).

مطالعات مختلف گزارش کرده اند که مسیر سیگنال دهی NOTCH در اختلالات روانی و مشکلات شناختی دچار مشکل می شود. در سال ۲۰۱۸، Hoseth و همکاران این مسیر را در افراد مبتلا به اختلال دوقطبی و اسکیزوفرنیا از طریق ارزیابی سطح لیگاند های Notch در پلاسمای افراد در مقایسه با گروه کنترل مورد ارزیابی قرار دادند و نتایج نشان داد که لیگاندهای این مسیر دچار افزایش معنی دار شده که نتیجه ی کاهش در میزان فعالیت مسیر سیگنال دهی NOTCH می باشد (۱۷). Wang و همکاران موش ترانسژنی را مورد مطالعه قرار دادند که دچار کاهش در مسیر سیگنال دهی NOTCH بوده و نتایج نشان دهنده ی اختلال در long-term potentiation در سیناپس های ناحیه CA1 در هیپوکامپ میباشد. این داده ها نشان می دهد که این مسیر یک پروسه حیاتی برای نوع خاصی از انعطاف پذیری عصبی در ارتباط با یادگیری و حافظه می باشد (۱۸).

در مطالعه انجام شده توسط Yao و همکاران در هیپوکامپ موش مبتلا به افسردگی کاهش بیان KEAP1 و NRF2 گزارش شد. علاوه بر این سطوح افزایش یافته سایتوکاین در موش ناک اوت شده برای NRF2 مشاهده شد که می تواند به دلیل استرس اکسیداتیو باشد (۱۹). علاوه بر این مطالعه ی Martín-Hernández و همکاران روی مغز افراد مبتلا به افسردگی ماژور کاهش معنی دار سطح NRF2 را نشان داد (۲۰).

⁹ Antioxidant response element

¹⁰ Spinal cord injury

مطالعات بسیار کمی در رابطه با عملکرد MYT1 در اختلالات روانی صورت گرفته است. Bahi و همکاران گزارش کردند که افزایش بیان این فاکتور رونوشت برداری باعث کاهش تمایل به مصرف الکل می شود و با کاهش اضطراب همراه است. آنها همچنین مشاهده کردند که افزایش در سطح بیان BDNF در پاسخ به افزایش بیان MYT1 رخ داده و بنابراین MYT1 می تواند یک فاکتور کلیدی مناسب برای تحقیقات بیشتر روی اساس مولکولی اعتیاد به الکل باشد (۲۱). در مطالعه دیگر افزایش بیان MYT1 در کورتکس dorsolateral prefrontal در بیماران اسکیزوفرنیا گزارش شد ($p=0.023$) که نشان دهنده افزایش ۱۱.۵ درصدی بیان این ژن در مقایسه با گروه کنترل می باشد (۲۲). Myt1l یک فاکتور رونوشت برداری از اعضای خانواده MYT1 بوده که در تکوین نورونی دخالت دارد. در مطالعه انجام شده توسط Wang و همکاران در جمعیت Han چین گزارش شد که پلی مورفیسم های rs3748989، rs1617213 و rs6759709 در این ژن به شکل معنی دار با اختلال افسردگی ماژور مرتبط هستند و می توانند به عنوان فاکتور خطر برای این بیماری در نظر گرفته شوند (۲۳). در مطالعه دیگر انجام شده روی همان جمعیت وجود rs17039584 روی ژن Myt1l به شکل معنی دار با اختلال اسکیزوفرنیا مرتبط بوده است و دو پلی مورفیسم دیگر (rs10190125 و rs6742365) در زنان مبتلا به این اختلال معنی دار بوده است (۲۴).

نتایج این مطالعه نشان دهنده کاهش بیان NRF2 و MYT1 در خون محیطی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی در مقایسه با افراد سالم می باشد. فاکتورهای رونوشت برداری NRF2 و MYT1 در مسیر سیگنال دهی NOTCH دخالت دارند و کاهش در فعالیت این مسیر سیگنال دهی با اختلالات روانی مرتبط است. علاوه بر این، این فاکتورهای رونوشت برداری می توانند نقش های بالادستی در تنظیم مسیر سیگنال دهی NOTCH داشته باشند. NRF2 به المان ARE روی پروموتور پروتئین های مسیر NOTCH متصل شده و MYT1 میتواند در مهار این مسیر از طریق هدف قرار دادن NOTCH1 و فاکتورهای فرودست آن نقش داشته باشد. به منظور گسترش درک ما از نحوه فعالیت این فاکتورهای رونوشت برداری و تنظیم آن در سلول و نحوه همبستگی و ارتباط با تنظیم پروتئین های NOTCH در اختلالات روانی نیاز به مطالعات بیشتری می باشد. علاوه بر این، NRF2 و MYT1 میتوانند به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای MDD و BPD در نظر گرفته شوند. به علت بار سنگین اعمال شده توسط اختلال افسردگی ماژور و اختلال دوقطبی و ماهیت پیچیده این اختلالات، مطالعات بیشتر روی فاکتورهای رونوشت برداری بالادستی و پایین دستی و استفاده از رویکردهای جدید برای درک بهتر مکانیسم های این اختلالات روانی ضروری است.

1. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World psychiatry*. 2014;13(2):153-60.
2. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:334.
3. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484-503.
4. Lubl6y , Kereszt6ri JL, N6meth A, Mihalicza P. Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):1-17.
5. Ritchie H, Roser M. Mental health. *Our world in data*. Retrieved October. 2018;7:2019.
6. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization; 2008.
7. Liu J, Xu Y, Kang Y, Cao S, Shi G, Cui H, et al. The aberrantly expressed long non-coding RNA in the substantia nigra and corpus striatum of Nrf2-knockout mice. *Journal of neurochemistry*. 2017;143(1):65-75.
8. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2. *Antioxidants & redox signaling*. 2018;29(17):1727-45.
9. Vasconcelos FF, Sessa A, Laranjeira C, Raposo AA, Teixeira V, Hagey DW, et al. MyT1 counteracts the neural progenitor program to promote vertebrate neurogenesis. *Cell reports*. 2016;17(2):469-83.
10. Nielsen JA, Berndt JA, Hudson LD, Armstrong RC. Myelin transcription factor 1 (Myt1) modulates the proliferation and differentiation of oligodendrocyte lineage cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2004;25(1):111-23.
11. Kang E, Wen Z, Song H, Christian KM, Ming G-l. Adult neurogenesis and psychiatric disorders. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2016;8(9):a019026.
12. Wakabayashi N, Skoko JJ, Chartoumpekis DV, Kimura S, Slocum SL, Noda K, et al. Notch-Nrf2 axis: regulation of Nrf2 gene expression and cytoprotection by notch signaling. *Molecular and cellular biology*. 2014;34(4):653-63.
13. Wakabayashi N, Chartoumpekis DV, Kensler TW. Crosstalk between Nrf2 and Notch signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;88:158-67.
14. Kohman RA, Rhodes JS. Neurogenesis, inflammation and behavior. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;27:22-32.
15. Sefiani A, Geoffroy CG. The potential role of inflammation in modulating endogenous hippocampal neurogenesis after spinal cord injury. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15.
16. Vasconcelos FF, Castro DS. Coordinating neuronal differentiation with repression of the progenitor program: Role of the transcription factor MyT1. *Neurogenesis*. 2017;4(1):e1329683.
17. Hoseth EZ, Krull F, Dieset I, M6rch RH, Hope S, Gardsjord ES, et al. Attenuated Notch signaling in schizophrenia and bipolar disorder. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-8.
18. Wang Y, Chan SL, Miele L, Yao PJ, Mackes J, Ingram DK, et al. Involvement of Notch signaling in hippocampal synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(25):9458-62.
19. Yao W, Zhang J-c, Ishima T, Dong C, Yang C, Ren Q, et al. Role of Keap1-Nrf2 signaling in depression and dietary intake of glucoraphanin confers stress resilience in mice. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-13.
20. Mart6n-Hernandez D, Caso JR, Javier Meana J, Callado LF, Madrigal JL, Garc6a-Bueno B, et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: effect of antidepressants. *Journal of neuroinflammation*. 2018;15(1):1-12.
21. Bahi A, Dreyer J-L. Viral-mediated overexpression of the Myelin Transcription Factor 1 (MyT1) in the dentate gyrus attenuates anxiety-and ethanol-related behaviors in rats. *Psychopharmacology*. 2017;234(12):1829-40.
22. Fernandez-Enright F, Andrews J, Newell K, Pantelis C, Huang X-F. Novel implications of Lingo-1 and its signaling partners in schizophrenia. *Translational psychiatry*. 2014;4(1):e348-e.

23. Wang T, Zeng Z, Li T, Liu J, Li J, Li Y, et al. Common SNPs in myelin transcription factor 1-like (MYT1L): association with major depressive disorder in the Chinese Han population. *PloS one*. 2010;5(10):e13662.
24. Li W, Wang X, Zhao J, Lin J, Song XQ, Yang Y, et al. Association study of myelin transcription factor 1-like polymorphisms with schizophrenia in Han Chinese population. *Genes, Brain and Behavior*. 2012;11(1):87-93.